

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2013년 7월 25일 (25.07.2013)



(10) 국제공개번호
WO 2013/109069 A1

- (51) 국제특허분류:
G01N 30/60 (2006.01) G01T 1/16 (2006.01)
G01N 30/62 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2013/000374
- (22) 국제출원일: 2013년 1월 17일 (17.01.2013)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2012-0006307 2012년 1월 19일 (19.01.2012) KR
- (71) 출원인: 서강대학교산학협력단 (INDUSTRY-UNIVERSITY COOPERATION FOUNDATION SOGANG UNIVERSITY) [KR/KR]; 121-742 서울시 마포구 신수동 1 서강대학교, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 지대윤 (CHI, Dae-Yoon); 140-728 서울시 용산구 이촌1동 한가람 아파트 215-804, Seoul (KR). 이병세 (LEE, Byoung-Se); 402-020 인천시 남구 용현동 125-12 수민빌라 B-201, Incheon (KR). 이재학 (LEE, Jae-Hak); 403-726 인천시 부평구 부개동 497-1 상우보람아파트 102-1203, Incheon (KR). 추소영 (CHU, So-Young); 121-110 서울시 마포구 신수동 89-29, 201호, Seoul (KR). 정운정 (JUNG, Woon-Jung); 143-817 서울시 광진구 구의2동 33-78 102호, Seoul (KR).

(74) 대리인: 특허법인다울 (DAWOOL PATENT AND LAW FIRM); 135-913 서울시 강남구 봉은사로 224 혜전빌딩 5층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

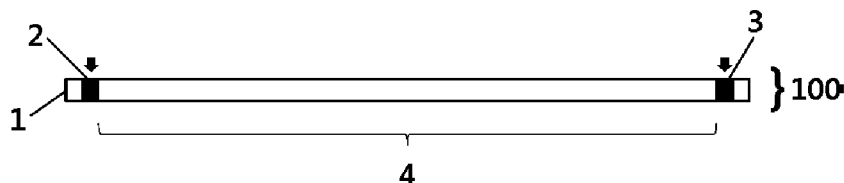
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) Title: FINE COLUMN TUBE FOR CHROMATOGRAPHY FOR SEPARATION AND DETECTION OR QUANTITATIVE ANALYSIS OF RADIOACTIVE MATERIAL AND METHOD FOR DETECTING RADIOACTIVE MATERIAL USING THE FINE COLUMN TUBE

(54) 발명의 명칭: 방사성 물질의 분리 검출 또는 정량분석을 위한 크로마토그래피용 미세컬럼관 및 이를 사용하는 방사성 물질의 검출 방법



(57) Abstract: The present invention relates to a fine column tube for chromatography used in a radioisotope labeling reaction and in managing the quality of a radioisotope labeled material. The present invention also relates to a method for detecting a radioactive material using the fine column tube. The fine column tube of the present invention enables the deployment and analysis of a radioactive material to be quickly performed, and prevents a radioactive material from volatilizing into the air even when the radioactive material is volatile, thus enabling the amount of the radioactive material to be accurately measured.

(57) 요약서: 본 발명은 방사성 동위원소 표지 반응 및 방사성 동위원소 표지 물질의 품질 관리시에 사용되는 크로마토그래피용 미세컬럼관 및 이를 사용하는 방사성 물질의 검출 방법에 관한 것이다. 본 발명의 미세컬럼관을 이용하면 방사성 물질의 전개 및 분석을 신속하게 할 수 있고 방사성 물질이 휘발성인 경우에도 공기 중에 휘발되는 것을 차단하여 방사성 물질의 양을 정확히 측정할 수 있다.



WO 2013/109069 A1

명세서

발명의 명칭: 방사성 물질의 분리 검출 또는 정량분석을 위한 크로마토그래피용 미세컬럼관 및 이를 사용하는 방사성 물질의 검출 방법

기술분야

- [1] 본 발명은 방사성 동위원소 표지 반응 및 방사성 동위원소 표지 물질의 품질 관리시에 사용되는 크로마토그래피용 미세컬럼관 및 이를 사용하는 방사성 물질의 검출 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 크로마토그래피는 화합물을 분석하고 분리하는 방법으로 여러 산업분야에서 광범위하게 사용되고 있으며, 방사성 물질을 분석하고 분리 및 정제하는 데에도 유용하게 이용되고 있다. 방사성 물질은 그 특성상 방사성핵종에 따른 반감기에 따라 붕괴되어 시간이 지남에 따라 방사선량이 감소하게 된다. 특히 핵의학 분야에서 사용되는 방사성핵종은 그 반감기가 매우 짧은 특성이 있어 방사성 추적자의 합성 및 분리, 분석과정이 신속하게 이루어져야 한다. 일반적으로 현재까지 사용되는 크로마토그래피 분석 방법은 얇은 막 크로마토그래피법(thin-layer chromatography, TLC)이다. 얇은 막 크로마토그래피법으로 방사성 물질의 전개 시 약 15~50분이 소요된다. 이는 전체 제조시간을 길게 하여 실험자의 방사성 피폭을 증가시킬 뿐만 아니라, 방사화학적 수율을 떨어뜨리는 주요 원인이 된다.
- [3] 일본등록특허 제3136960호는 얇은막 크로마토그래피에 사용되는 플레이트에 마이크로채널을 형성하여 유해물질로 인한 오염을 방지하고 모세관 현상을 강하게 작용하여 전개속도를 향상시킬 수 있음을 개시하고 있으나, 상기 특허는 미세컬럼관을 사용하여 핵의학 분야의 방사성 물질에 대한 검출 또는 분석을 효과적으로 수행할 수 있음을 개시하고 있지 않다.
- [4] 본 발명자들은 미세컬럼관을 사용한 크로마토그래피법이 방사성 물질 분석을 매우 빠르게 할 수 있을 뿐만 아니라 휘발성의 방사성 동위원소 표지물질을 정량적으로 측정할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [5] 본 발명의 목적은 방사성 물질의 분리 검출 또는 정량 분석을 신속하게 할 수 있게 하는 크로마토그래피용 미세컬럼관을 제공하고자 하는 것이다.
- [6] 본 발명의 다른 목적은 방사성 동위원소 표지 반응시 반응의 진행 정도를 신속 확인할 수 있으며 방사성 동위원소 표지 화합물의 품질 관리에 사용 가능한 방사성 물질의 검출 방법을 제공하고자 하는 것이다.

과제 해결 수단

- [7] 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 방사성 물질 분리 검출 또는 정량분석을 위한 크로마토그래피용 미세컬럼관으로서, 방사성 물질을 로딩하는 주입구; 미세컬럼관의 양단에 존재하는 다공성의 고품물로 구성되는 프리트; 상기 프리트 사이에 충전되는 입자 형태의 고품 충전물; 및 일정한 형태를 유지할 수 있는 고체관으로 이루어진 것을 특징으로 하는 미세컬럼관을 제공한다.
- [8] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 미세컬럼관의 주입구에 방사성 물질의 혼합액을 로딩하는 단계(단계 1); 및 방사성 물질의 혼합액이 로딩된 미세컬럼관에 전개용매를 주입하여 방사성 물질을 전개하는 단계(단계 2)를 포함하는 방사성 물질의 분리 검출 방법을 제공한다.

발명의 효과

- [9] 방사성 동위원소 표지반응의 진행 정도 및 방사성 동위원소 표지 화합물의 품질관리 시 사용되는 기존의 얇은 막 크로마토그래피(TLC)법은 화합물의 전개 시 15-50분 정도의 시간이 소요되며, 전개과정이 개방되어 있어 방사성 물질이 휘발성의 물질인 경우 실제 화합물의 비율 값이 왜곡되어 나오는 단점이 있다. 본 발명의 미세컬럼관을 이용하면 방사성 물질의 전개 및 분석을 신속하게 할 수 있고 방사성 물질이 휘발성인 경우에도 공기 중에 휘발되는 것을 차단하여 방사성 물질의 양을 정확히 측정할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [10] 도 1은 본 발명의 미세컬럼관의 구조를 간략하게 도시한 도면이다.
- [11] 도 2는 본 발명의 미세컬럼관을 이용하는 방사성 물질의 검출 방법을 간략하게 도시한 도면이다.
- [12] 도 3은 본 발명의 실시예 2의 표 1에 따른 미세컬럼관을 이용한 방사성-TLC 분석 결과이다(10% 에틸아세테이트/헥산).
- [13] 도 4는 본 발명의 실시예 2의 표 1에 따른 미세컬럼관을 이용한 방사성-TLC 방사성-TLC 분석 결과이다(10% 메탄올/디클로로메탄).
- [14] 도 5은 본 발명의 실시예 2의 표 2에 따른 미세컬럼관을 이용한 방사성-TLC 분석 결과이다(10% 에틸아세테이트/헥산).
- [15] 도 6은 본 발명의 실시예 2의 표 2에 따른 미세컬럼관을 이용한 방사성-TLC 분석 결과이다(10% 메탄올/디클로로메탄).
- [16] 도 7는 본 발명의 실시예 3의 표 6에 따른 미세컬럼관을 이용한 방사성-TLC 분석 결과이다(50% 에틸아세테이트/헥산).
- [17] 도 8은 본 발명의 실시예 3의 표 7에 따른 미세컬럼관을 이용한 방사성-TLC 분석 결과이다(50% 에틸아세테이트/헥산).
- [18] 도 9은 본 발명의 비교예 3의 표 8에 따른 얇은 막 크로마토그래피를 이용한 방사성-TLC 분석 결과이다(50% 에틸아세테이트/헥산).
- [19] [부호의 설명]

- [20] 1: 주입구
- [21] 2, 3: 프리트
- [22] 4: 충전물
- [23] 100: 미세컬럼관

발명의 실시를 위한 형태

- [24] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.
- [25] 도 1은 본 발명의 미세컬럼관의 구조를 간략하게 도시한 도면이다.
- [26] 본 발명에 따르면, 방사성 물질 분리 검출 또는 정량분석을 위한 크로마토그래피용 미세컬럼관(100)으로서, 방사성 물질을 로딩하는 주입구(1); 미세컬럼관의 양단에 존재하는 다공성의 고품질로 구성되는 프리트(2, 3); 상기 프리트 사이에 충전되는 입자 형태의 고품질 충전물(4); 및 일정한 형태를 유지할 수 있는 고체관(100)으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 미세컬럼관(100)이 제공된다.
- [27] 본 발명의 미세컬럼관의 양단에 존재하는 프리트는 그 사이에 충전된 물질이 빠져나가지 않고 전개용매만 통과시키는 역할을 하며, 다공성의 고품질이라면 특별한 제한 없이 사용될 수 있다. 예를 들면, 솜이나 다공성의 유리, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌을 사용할 수 있으며, 이에 제한되지는 않는다.
- [28] 본 발명의 미세컬럼관 내 프리트 사이에 충전되는 입자 형태의 고품질 충전물로서는 컬럼 크로마토그래피에 사용되는 것으로 공지된 모든 충전물을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 실리카겔, C4 내지 C18 실리카겔, 산화알루미늄(Al_2O_3), 탄산칼슘, 활성탄, 규조토 또는 셀룰로오스 분말을 사용할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [29] 본 발명의 미세컬럼관은 방사성 물질 분리 검출 또는 정량분석을 위한 크로마토그래피용으로 사용되어 방사성 물질을 신속 정확하게 분리 검출할 수 있으며, 밀폐된 구조로 인하여 휘발성 방사성 물질의 정량 분석도 가능하다.
- [30] 본 발명의 미세컬럼관은 일정한 형태를 유지할 수 있는 고체관으로 이루어지고, 고체관의 재질은 유리, 석영, 플라스틱, 스테인레스 금속을 사용할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 미세컬럼관 규격은 내경이 0.5-3.0 mm이며, 길이가 40-200 mm인 것이 바람직하다. 컬럼의 내경과 길이는 분석시간 및 분리도와 관계가 있는 것이고, 신속성과 선택성을 고려하면 상기 수치 범위 내에서 최대의 분리 효율을 나타낼 수 있다.
- [31] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 미세컬럼관을 이용하는 방사성 물질의 검출 방법을 제공한다. 구체적으로, 본 발명은 본 발명에 따른 미세컬럼관의 주입구에 방사성 물질의 혼합액을 로딩하는 단계(단계 1); 및 방사성 물질의 혼합액이 로딩된 미세컬럼관에 전개용매를 주입하여 방사성 물질을 전개하는 단계(단계 2)를 포함하는 방사성 물질의 분리 검출 방법을 제공한다.
- [32] 도 2는 본 발명의 미세컬럼관을 이용하는 방사성 물질의 검출 방법을 간략하게

도시한 도면이다. 단계 1에서는, 본 발명에 따른 미세컬럼관의 주입구에 2종 이상의 방사성 물질의 혼합액을 로딩하고, 단계 2에서는 방사성 물질의 혼합액이 로딩된 미세컬럼관에 전개용매를 주입하여 방사성 물질을 전개함으로써 방사성 물질을 분리한다. 본 발명에 따른 전개용매는 상온에서 액체로 존재하는 하는 것이라면 특별하게 제한되지 않으며, 바람직하게는 헥산, 에틸아세테이트, 디클로로메탄, 클로로포름, 디에틸에테르, 테트라히드로퓨란, 벤젠, 톨루엔, 메탄올, 아세톤, 아세토니트릴, 물 및 이들의 혼합용액일 수 있다.

[33] 또한 본 발명에 따른 방법에서 전개용매는 미세컬럼관 양단의 압력차를 이용하여 이동되는데, 예컨대, 방사성물질이 로딩된 부분에서 압력을 가하거나 반대 부분에서 진공을 만들어 전개용매를 이동시킨다.

[34] 본 발명의 하나의 구체예에 따르면, 본 발명에 따른 미세컬럼관의 한쪽 말단은 고무 밸브와 연결시키고, 다른 쪽 말단에 방사성 물질의 혼합액을 로딩한다(단계 1). 이후, 고무 밸브를 누른 상태에서 방사성 물질이 로딩된 말단을 전개용매에 담그고, 고무 밸브를 연 상태에서 방사성 물질을 전개할 수 있다(단계 2).

[35] 본 발명의 방사성 물질의 분리 검출 방법은 단계 2에서 분리된 방사성 물질을 방사선 검출기를 사용하여 검출하는 단계(단계 3)를 더 포함할 수 있다. 방사선 검출기로서는 방사선-TLC 이미지 스캐너를 사용하는 것이 바람직하다.

[36] 이하, 실시예를 통해 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 이러한 실시예는 본 발명을 좀 더 명확하게 이해하기 위하여 제시되는 것일 뿐 본 발명의 범위를 제한하는 목적으로 제시하는 것은 아니며, 본 발명은 후술하는 특허청구범위의 기술적 사상의 범위 내에서 정해될 것이다.

[37]

[38] **비교예 1: 얇은 막 크로마토그래피판 준비**

[39] 알루미늄판에 실리카겔을 도포하여 입힌 얇은 막 크로마토그래피판(200 mm × 200 mm)을 절단하여 세로 100 mm, 가로 15 mm의 얇은 막 크로마토그래피판을 준비하였다(비교예 1-1). 또한, 유리판에 C18 실리카겔을 도포하여 입힌 얇은 막 크로마토그래피판(200 mm × 200 mm)을 절단하여 세로 100 mm, 가로 15 mm의 얇은 막 크로마토그래피판을 준비하였다(비교예 1-2).

[40]

[41] **실시예 1: 충전물을 포함하는 미세컬럼관의 제조**

[42] 내경이 0.8 mm이고, 길이가 90 mm인 미세컬럼관의 한쪽 끝을 소량의 솜을 이용하여 평평하게 다져 막았다. 플래쉬용 실리카겔(flash silica gel, 입자크기: 0.040-0.063 mm)(실시예 1-1), 그라비티용 실리카겔(gravity silica gel, 입자크기: 0.063-0.200 mm)(실시예 1-2), C18 실리카겔(C-18 silica gel, 입자크기: 0.040-0.075 mm)(실시예 1-3) 충전물을 이용하여 미세컬럼관을 채우고 셰이커를 이용하여 5시간 동안 잘 다진 다음 소량의 솜을 넣어 평평하게 막았다. 이때, 미세컬럼관 내에 채워진 충전물의 길이는 85 mm였다.

[43]

[44] <미세컬럼관과 얇은 막 크로마토그래피의 전개 비교실험>

[45] 본 발명의 미세컬럼관을 이용한 방사성 물질의 전개실험을 기존의 얇은 막 크로마토그래피법에 의한 전개실험과 비교하여 실시하였다. 전개실험 후 각각을 방사선-TLC 스캐너를 통해 방사성 물질의 분리 효과를 평가하였다. 본 발명의 실험 및 비교 평가를 위해 양전자 방출 동위원소중 하나인 불소-18(반감기 110분)이 사용되었으나, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니며 모든 방사성 동위원소에 보편적으로 적용될 수 있다.

[46]

[47] 실시예 2: 본 발명의 미세컬럼관을 이용한 전개 실험

[48] 불소-18 음이온 수용액과 2-(3-[¹⁸F]플루오로프로폭시)나프탈렌 화합물 용액을 혼합한 용액을 준비하고 그의 일부를 미세관으로 취해 상기 실시예 1-1 내지 실시예 1-3에서 준비한 미세컬럼관의 한쪽 끝에 점적(loading)하였다. 미세컬럼관 반대쪽 끝은 공기가 세지 않도록 고무 바킹(rubber parking)이 달린 유리관에 연결한 다음 그 끝을 다시 고무 벌브(rubber bulb)로 연결하였다. 고무 벌브를 누른 상태에서 방사성 물질이 로딩된 미세컬럼관 끝을 전개용매에 담그고 누르고 있는 고무 벌브를 놓았다. 고무 벌브가 다시 이완되면서 발생하는 압력으로 전개용매가 미세컬럼관을 따라 전개되었다. 반대쪽 끝까지 오는 것을 확인하고 고무 벌브를 제거한 다음 미세컬럼관내의 방사성 물질을 방사선-TLC 스캐너를 통해 검출하였다.

[49]

[50] 실시예 1-1에서 준비한 미세컬럼관을 사용하여 전개실험한 결과를 하기 표 1에 나타냈다.

[51] 표 1

[Table 1]

전개용매	10% 에틸아세테이트/ 헥산	50% 에틸아세테이트/ 헥산	10% 메탄올/디클로로 메탄
전개길이 (mm)	68	68	68
전개시간 (초)	47	47	77
전개속도 (mm/초)	1.45	1.45	0.88
Rf 값	0.54	0.89	0.93
불소-18:2-(3-[¹⁸ F]플루오 로프로폭시)나프탈렌	0.435 : 0.565	0.435 : 0.565	0.468 : 0.532

[52]

[53] 실시예 1-2에서 준비한 미세컬럼관을 사용하여 전개실험한 결과를 하기 표 2에 나타냈다.

[54] 표 2

[Table 2]

전개용매	10% 에틸아세테이트/ 헥산	50% 에틸아세테이트/ 헥산	10% 메탄올/디클로 로메탄
전개길이 (mm)	68	68	68
전개시간 (초)	15	15	70
전개속도 (mm/초)	4.53	4.53	0.97
Rf 값	0.50	0.86	0.93
불소-18:2-(3-[¹⁸ F]플루오 로프로폭시)나프탈렌	0.620 : 0.380	0.488 : 0.512	0.475 : 0.525

[55]

[56] 실시예 1-3에서 준비한 미세컬럼관을 사용하여 전개실험한 결과를 하기 표 3에 나타냈다.

[57] 표 3

[Table 3]

전개용매	50% 아세토나이트릴/ 물	75% 아세토나이트 릴/물	100% 아세토나이트릴 /물
전개길이 (mm)	85	85	85
전개시간 (초)	243	203	78
전개속도 (mm/초)	0.35	0.42	1.09
Rf 값	0.30	0.17, 0.72	0.71
불소-18:2-(3-[¹⁸ F]플루오로 프로폭시)나프탈렌	0.693 : 0.307	0.680 : 0.320	0.597 : 0.403

[58]

[59] 비교예 2: 얇은 막 크로마토그래피판을 이용한 전개 실험

[60] 불소-18 음이온 수용액과 2-(3-[¹⁸F]플루오로프로폭시)나프탈렌 화합물 용액을 이용한 혼합용액을 준비하고 일부를 미세관으로 취해 상기 제조예 1에서 준비한 얇은 막 크로마토그래피판 한쪽 끝에 점적(spotting)하였다. 이를 전개용매가 담겨있는 용기(TLC tank)에 세워두고 전개 용매가 얇은 막 크로마토그래피를 따라 90 mm 높이로 올라갈 때까지 기다린 다음 얇은 막 크로마토그래피판을 용기에서 꺼낸 후 방사성 물질을 방사선-TLC 스캐너를 통해 검출하였다.

[61]

[62] 비교예 1-1에서 준비한 얇은 막 크로마토그래피판을 사용하여 전개실험한 결과를 하기 표 4에 나타냈다.

[63] 표 4

[Table 4]

전개용매	10% 에틸아세테이트/ 헥산	50% 에틸아세테이트/ 헥산	10% 메탄올/디클로로 메탄
전개길이 (mm)	90	90	90
전개시간 (초)	900	900	1200
전개속도 (mm/초)	0.10	0.10	0.075
Rf 값	0.67	0.83	0.87
불소-18:2-(3-[¹⁸ F]플루오로프로폭시)나프탈렌	0.414 : 0.586	0.318 : 0.682	0.348 : 0.652

[64]

[65] 비교예 1-2에서 준비한 얇은 막 크로마토그래피판을 사용하여 전개실험한 결과를 하기 표 5에 나타냈다.

[66] 표 5

[Table 5]

전개용매	50% 아세트나이트릴/ 물	75% 아세트나이트릴/ 물	100% 아세트나이트릴/ 물
전개길이 (mm)	90	90	90
전개시간 (초)	3235	1847	679
전개속도 (mm/초)	0.028	0.049	0.13
Rf 값	0.03	0.18, 0.42	0.75
2-(3-[¹⁸ F]플루오로프로폭시)나프탈렌:불소-18	0.676 : 0.324	0.407 : 0.593	0.379 : 0.621

[67]

[68] 상기 표 1 내지 표 5에서 보는 바와 같이, 실리카겔을 사용하는 정상 크로마토그래피법에서 기존 얇은 막 크로마토그래피를 이용한 방사성 물질의 전개는 15~20분의 시간이 소요되는 반면, 본 발명의 미세컬럼판을 이용한 방사성 물질의 전개는 각각의 전개용매와 실리카겔의 입자크기에 따라 15~77초

만에 완료되었다. 이는 17.1~60배의 빠른 전개속도를 나타내는 것이다. 또한, C18 실리카겔을 사용한 역상 크로마토그래피법에서 얇은 막 크로마토그래피법을 이용한 방사성 물질의 전개는 11~53분의 시간의 소요 되는 반면, 본 발명의 미세컬럼관을 이용한 방사성 물질의 전개는 1~4분 만에 완료되었다. 이는 약 11~13.2배의 빠른 전개속도를 나타낸다. 그리고, 도 1 내지 도 6에서 보는 바와 같이, 방사선-TLC 스캐너를 통한 정량분석 결과 기존의 얇은 막 크로마토그래피법과 일치하거나 유사한 것을 확인하였다.

[69]

[70] <미세컬럼관과 얇은 막 크로마토그래피관을 이용한 휘발성 동위원소 표지 화합물의 전개 비교실험>

[71] 본 발명의 미세컬럼관을 이용한 휘발성 방사성 물질의 전개실험을 기존의 얇은 막 크로마토그래피법에 의한 전개실험과 비교하여 실시하였다. 전개실험 후 각각을 방사선-TLC 스캐너를 통해 방사성 물질의 분리 효과를 평가하였다.

[72]

[73] 실시예 3: 미세컬럼관을 이용한 휘발성 동위원소 표지 화합물의 전개 실험

[74] 불소-18 음이온 수용액과 5-[¹⁸F]플루오로-1-펜틴(휘발성 물질, 끓는점 59.1±15.0°C)을 이용한 혼합 용액의 일부를 미세관으로 취해 상기 실시예 1에서 준비한 미세컬럼관 끝에 점적(loading)하였다. 미세컬럼관 반대쪽 끝은 공기가 세지 않도록 고무 바킹(rubber parking)이 달린 유리관에 연결한 다음 그 끝을 다시 고무 벌브(rubber bulb)로 연결하였다. 고무 벌브를 누른 상태에서 방사성 물질이 로딩된 미세컬럼관 끝을 전개용매에 담그고 누르고 있는 고무 벌브를 놓았다. 고무 벌브가 다시 이완되면서 발생하는 압력으로 전개용매가 미세컬럼관을 따라 전개되었다. 반대쪽 끝까지 오는 것을 확인하고 고무 벌브를 제거한 다음 미세컬럼관의 방사성 물질을 방사선-TLC 스캐너를 통해 검출하였다.

[75]

[76] 실시예 1-1에서 준비한 미세컬럼관을 사용하여 전개실험한 결과를 표 6에 나타냈다.

[77] 표 6

[Table 6]

전개용매	50% 에틸아세테이트/헥산
전개길이(mm)	70
전개시간(초)	56
전개속도(mm/초)	1.21
Rf 값	0.89
불소-18:5-[¹⁸ F]플루오로-1-펜틴	0.499 : 0.501

[78]

[79] 실시예 1-2에서 준비한 미세컬럼관을 사용하여 전개실험한 결과를 표 7에 나타냈다.

[80] 표 7

[Table 7]

전개용매	50% 에틸아세테이트/헥산
전개길이(mm)	70
전개시간(초)	14
전개속도(mm/초)	4.86
Rf 값	0.86
불소-18:5-[¹⁸ F]플루오로-1-펜틴	0.586 : 0.414

[81]

[82] 비교예 3: 얇은 막 크로마토그래피판을 이용한 휘발성 동위원소 표지 화합물의 전개 실험

[83] 불소-18 음이온 수용액과 5-[¹⁸F]플루오로-1-펜틴(휘발성 물질, 끓는점 59.1±15.0°C)을 이용한 혼합 용액의 일부를 미세관으로 취해 상기 비교예 1-1에서 준비한 얇은 막 크로마토그래피판 한쪽 끝에 점적(spotting)하였다. 이를 전개용매 (50% 에틸아세테이트/헥산)가 담겨있는 용기(TLC tank)에 세워두고 전개 용매가 얇은 막 크로마토그래피를 따라 90 mm 높이로 올라갈 때까지 기다린 다음 얇은 막 크로마토그래피판을 용기에서 꺼낸 후 방사성 물질을 방사선-TLC 스캐너를 통해 검출하였다. 비교예 3의 실험 결과를 하기 표 8에 나타냈다.

[84] 표 8

[Table 8]

전개용매	50% 에틸아세테이트/헥산
전개길이(mm)	70
전개시간(초)	900
전개속도(mm/초)	0.10
Rf 값	-
불소-18:5-[¹⁸ F]플루오로-1-펜틴	1.0 : 0.0

[85]

[86] 실시예 3과 비교예 3에서 보는 바와 같이 5-[¹⁸F]플루오로-1-펜틴 화합물은 끓는점이 약 59°C인 휘발성 물질이기 때문에 얇은 막 크로마토그래피법을 이용한 정량분석이 불가능하다(도 9 참조). 하지만 본 발명에 따른 미세컬럼관을 이용했을 경우 휘발성 물질인 5-[¹⁸F]플루오로-1-펜틴 화합물이 미세컬럼관 내에

간혀있기 때문에 정량분석이 가능한 것을 확인하였다. 이는 도 7 및 도 8에 나타냈다.

청구범위

- [청구항 1] 방사성 물질의 분리 검출 또는 정량분석을 위한 크로마토그래피용 미세컬럼관으로서,
방사성 물질을 로딩하는 주입구;
미세컬럼관의 양단에 존재하는 다공성의 고형물로 구성되는 프릿;
상기 프릿 사이에 충전되는 입자 형태의 고형 충전물; 및
일정한 형태를 유지할 수 있는 고체관으로 이루어진 것을
특징으로 하는 미세컬럼관.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
고체관의 재질이 유리, 석영, 플라스틱 또는 스테인레스 금속인
것을 특징으로 하는 미세컬럼관.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
고체관의 내경이 0.5-3.0 mm이며, 길이가 40-200 mm인 것을
특징으로 하는 미세컬럼관.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 충전물이 실리카겔, C4 내지 C18 실리카겔, 산화알루미늄(Al_2O_3), 탄산칼슘, 활성탄, 규조토, 셀라이트 또는 셀룰로오스 분말인
것을 특징으로 하는 미세컬럼관.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 프릿은 솜, 다공성의 유리, 폴리에틸렌 또는 폴리프로필렌인
것을 특징으로 하는 미세컬럼관.
- [청구항 6] 제1항의 미세컬럼관의 주입구에 방사성 물질의 혼합액을
로딩하는 단계(단계 1); 및
방사성 물질의 혼합액이 로딩된 미세컬럼관에 전개용매를
주입하여 방사성 물질을 전개하는 단계(단계 2)를 포함하는,
방사성 물질의 분리 검출 방법.
- [청구항 7] 제6항에 있어서,
단계 2에서 분리된 방사성 물질을 방사선 검출기를 사용하여
검출하는 단계(단계 3)를 더 포함하는 방사선 물질의 분리 검출
방법.
- [청구항 8] 제7항에 있어서,
상기 방사선 검출기는 방사선-TLC 이미지 스캐너인 것을
특징으로 하는 방사성 물질의 분리 검출 방법.
- [청구항 9] 제6항에 있어서,
단계 2에서, 미세컬럼관 양단의 압력차를 이용하여 전개용매를
전개시키는 것을 특징으로 하는 방사성 물질의 분리 검출 방법.
- [청구항 10] 제6항에 있어서,

한쪽 말단이 고무 밸브와 연결된 제1항의 미세컬럼관의 다른 쪽 말단에 방사성 물질의 혼합액을 로딩하고(단계 1), 고무 밸브를 누른 상태에서 전개용매에 담그고, 고무 밸브를 연 상태에서 방사성 물질을 전개하는 것(단계 2)을 특징으로 하는 방사성 물질의 분리 검출 방법.

[청구항 11]

프릿 및 충전물을 포함하는 미세컬럼관을 방사성 물질 분리 검출 또는 정량 분석을 위한 크로마토그래피에 사용하는 방법.

[청구항 12]

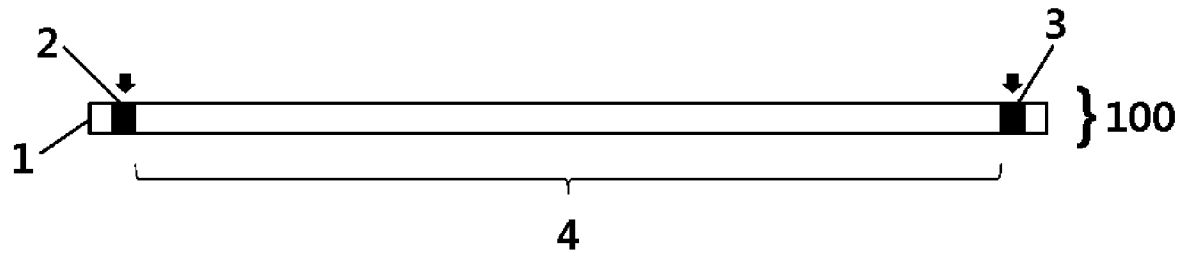
제11항에 있어서,

상기 미세컬럼관은 방사성 물질을 로딩하는 주입구; 미세컬럼관의 양단에 존재하는 다공성의 고정물로 구성되는 프릿; 상기 프릿 사이에 충전되는 입자 형태의 고정 충전물; 및 일정한 형태를 유지할 수 있는 고체관으로 이루어진 것을 특징으로 하는 방법.

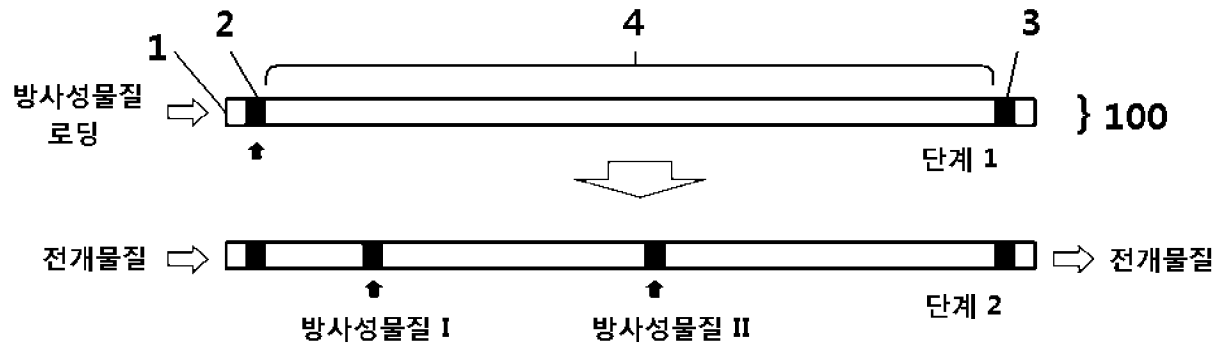
[청구항 13]

제1항의 미세컬럼관을 이용하는 방사선량 검출 장비.

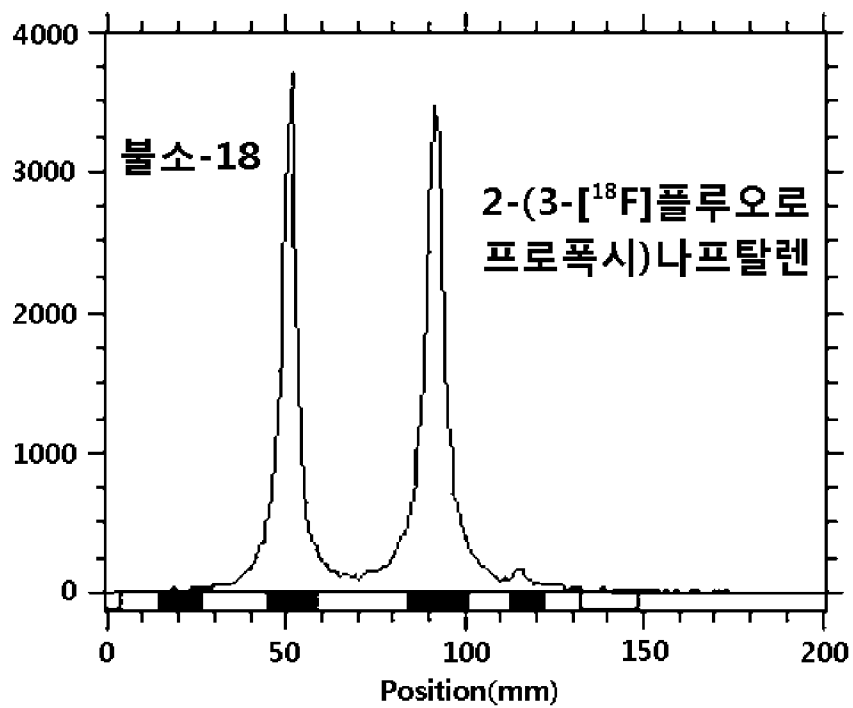
[Fig. 1]



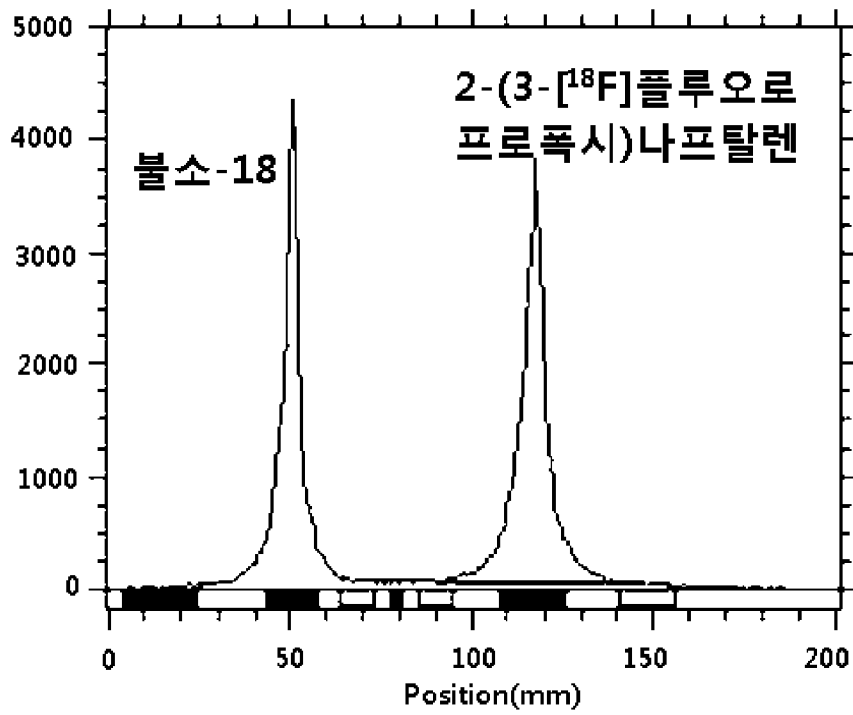
[Fig. 2]



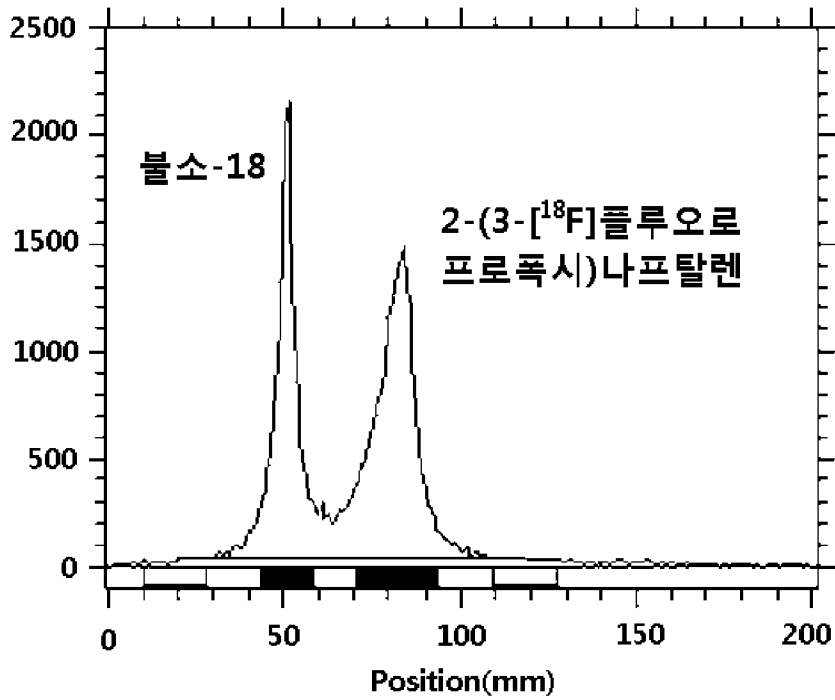
[Fig. 3]



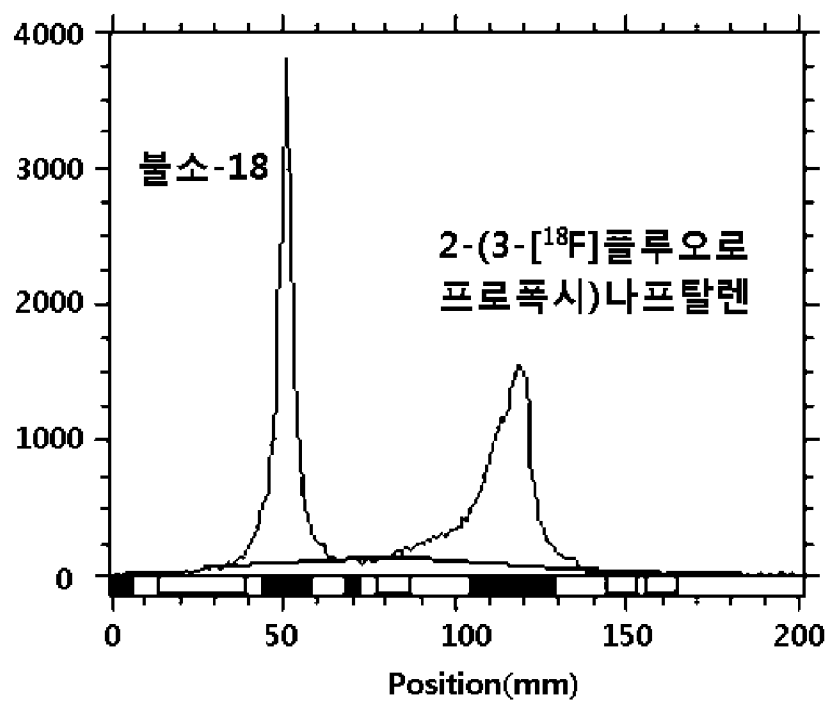
[Fig. 4]



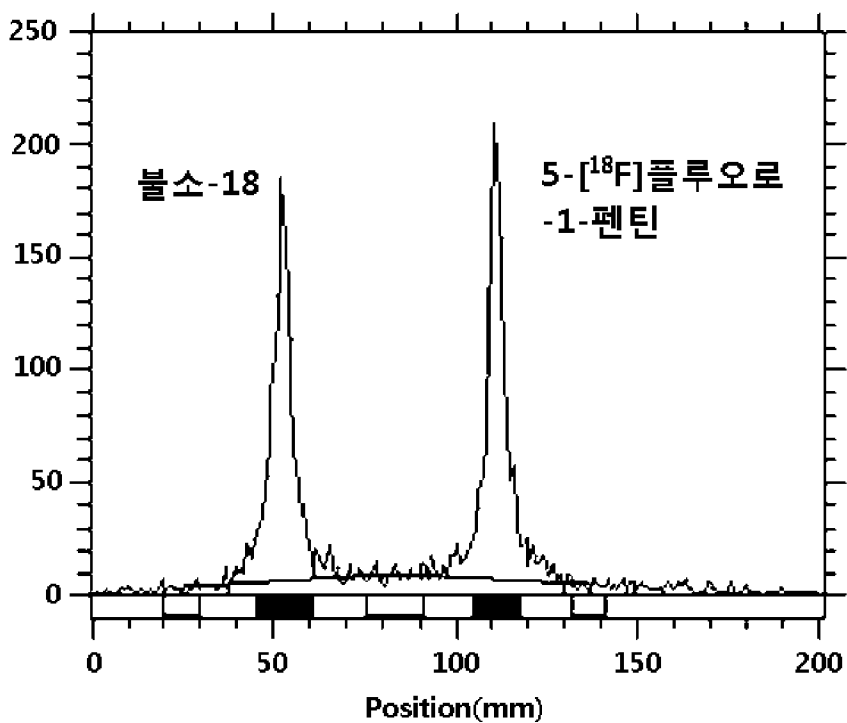
[Fig. 5]



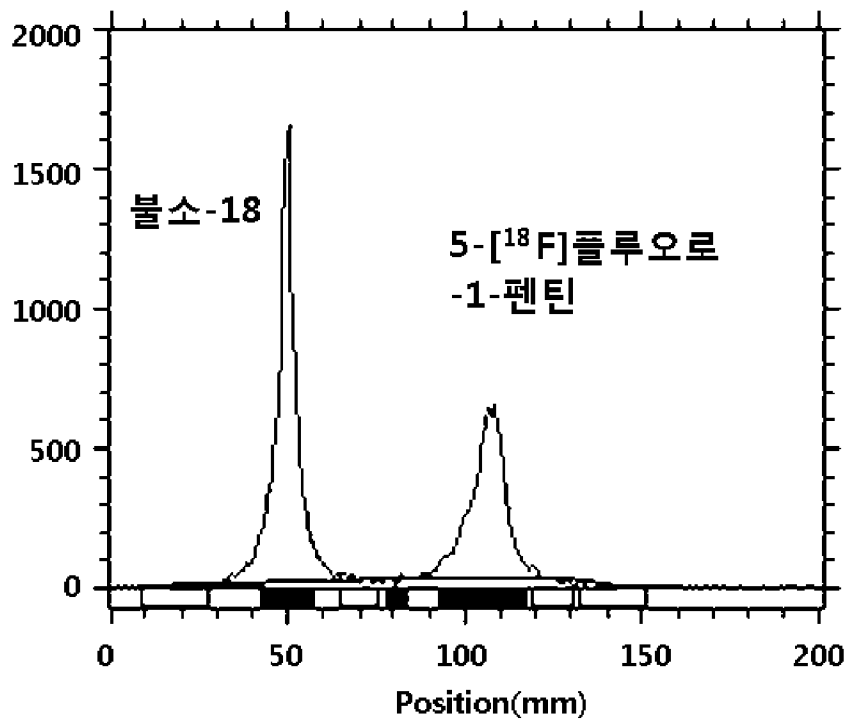
[Fig. 6]



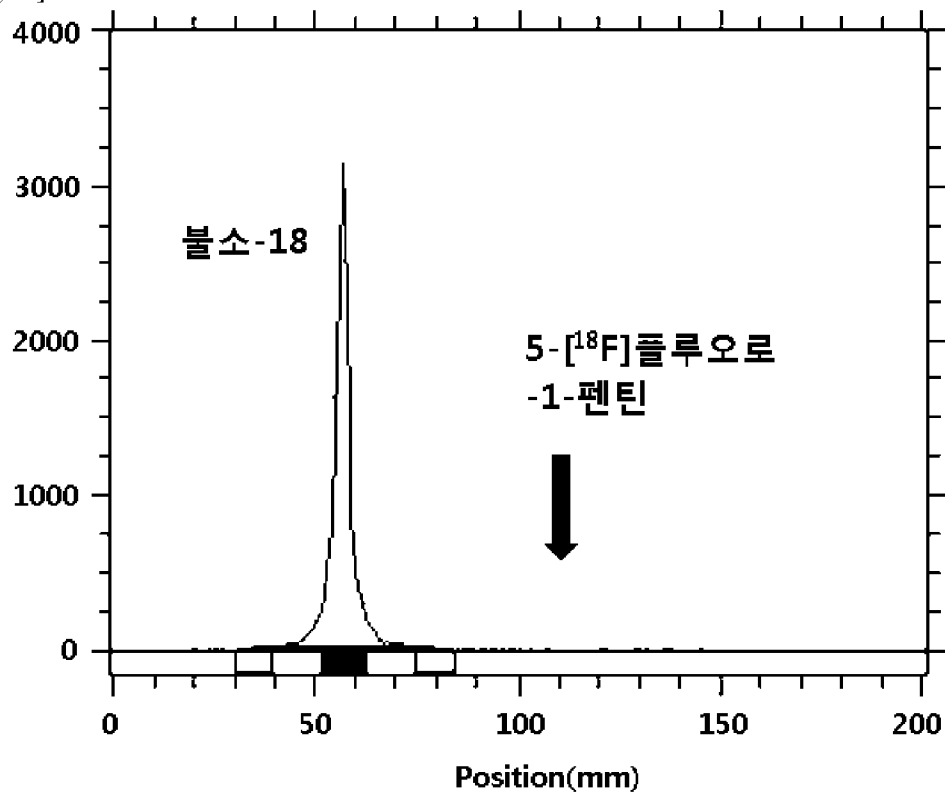
[Fig. 7]



[Fig. 8]



[Fig. 9]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2013/000374**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****G01N 30/60(2006.01)i, G01N 30/62(2006.01)i, G01T 1/16(2006.01)i**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N 30/60; A61B 5/05; A61B 5/055; B81B 7/00; G21F 9/06; B01J 19/00; C02F 1/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: radioactivity, micro, chromatography

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2011-0031195 A (DILON TECHNOLOGIES, INC.) 24 March 2011 See abstract; [0018]-[0031]; figures 1, 2; claim 1	1-13
A	KR 10-0984963 B1 (SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS USA, INC.) 05 October 2010 See abstract; [0031]-[0089]; figure 1; claim 25	1-13
A	JP 3958712 B2 (CHIYODA TECHNOL CORP.) 15 August 2007 See abstract; [0017]-[0028]; figures 1, 2; claim 1	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

07 MAY 2013 (07.05.2013)

Date of mailing of the international search report

09 MAY 2013 (09.05.2013)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

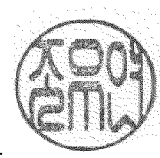
Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2013/000374

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2011-0031195 A	24.03.2011	EP 2309922 A1 JP 2011-528434 A US 2010-0016713 A1 WO 2010-008536 A1	20.04.2011 17.11.2011 21.01.2010 21.01.2010
KR 10-0984963 B1	05.10.2010	CA 2624243 A1 EP 1838431 A2 EP 1940543 A2 EP 1940543 B1 JP 2008-522795 A JP 2009-510454 A WO 2006-060748 A2 WO 2006-060748 A3 WO 2006-071470 A2 WO 2006-071470 A3 WO 2007-041486 A2 WO 2007-041486 A3	12.04.2007 03.10.2007 09.07.2008 07.03.2012 03.07.2008 12.03.2009 08.06.2006 08.06.2006 06.07.2006 06.07.2006 12.04.2007 12.04.2007
JP 3958712 B2	15.08.2007	JP 2005-003439 A	06.01.2005

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) G01N 30/60(2006.01)i, G01N 30/62(2006.01)i, G01T 1/16(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) G01N 30/60; A61B 5/05; A61B 5/055; B81B 7/00; G21F 9/06; B01J 19/00; C02F 1/00 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 방사성, 마이크로, 크로마토그래피		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2011-0031195 A (딜론 테크놀로지스 인코포레이티드) 2011.03.24 요약; [0018]-[0031]; 도면 1, 2; 청구항 1 참조	1-13
A	KR 10-0984963 B1 (지멘스 메디컬 솔루션즈 유에스에이, 인크.) 2010.10.05 요약; [0031]-[0089]; 도면 1; 청구항 25 참조	1-13
A	JP 3958712 B2 (CHIYODA TECHNOL CORP.) 2007.08.15 요약; [0017]-[0028]; 도면 1, 2; 청구항 1 참조	1-13
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2013년 05월 07일 (07.05.2013)		국제조사보고서 발송일 2013년 05월 09일 (09.05.2013)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 82-42-472-7140		심사관 조우연 전화번호 82-42-481-5617 

국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

KR 10-2011-0031195 A

2011.03.24

EP 2309922 A1

2011.04.20

JP 2011-528434 A

2011.11.17

US 2010-0016713 A1

2010.01.21

WO 2010-008536 A1

2010.01.21

KR 10-0984963 B1

2010.10.05

CA 2624243 A1

2007.04.12

EP 1838431 A2

2007.10.03

EP 1940543 A2

2008.07.09

EP 1940543 B1

2012.03.07

JP 2008-522795 A

2008.07.03

JP 2009-510454 A

2009.03.12

WO 2006-060748 A2

2006.06.08

WO 2006-060748 A3

2006.06.08

WO 2006-071470 A2

2006.07.06

WO 2006-071470 A3

2006.07.06

WO 2007-041486 A2

2007.04.12

WO 2007-041486 A3

2007.04.12

JP 3958712 B2

2007.08.15

JP 2005-003439 A

2005.01.06